口服降血糖藥物
Oral Antidiabetic Agents

一. 促進胰島素的分泌(Insulin secretagogues)

二. 胰島素敏感劑 (Insulin sensitizers)

1. Biguanides
2. Thiazolidinediones(Tzds)類衍生物

三. 糖苷酶抑制劑(α-glucosidase inhibitors)

四. 腸泌胰素(Incretin)類似物

1. GLP-1 analog：Exenatide
2. DPP-4抑制劑：sitagliptin

五. 糊精(Amylin)類似物

糖尿病治療

- 對於第二型糖尿病藥物治療，起始治療及合併治療兩種抗糖尿病藥物治療，由糖化血色素8%下調至7.5%。
- 若單一治療未達控制目標時，宜評估心腎風險，加上使用不同機轉的抗糖尿病藥物

一、促進胰島素的分泌(Insulin secretagogues)

口服使用於Type 2

1. Sulfonylureas
2. Meglitinides
3. D-phenylalanine derivatives

1. Sulfonylureas (Insulin分泌)

- 第一代 Tolbutamide (Orimase)
  Chlorpropamide (Diabinese)
  會引起低血糖，已少用。
- 第二代 Glyburide (Diabeta) 1, 2, 5 mg/tab.
  Glipizide (Glucotrol) 2.5, 5 extended release tab.
  引起嚴重低血糖反應的案例較少
- 第三代 Glimepiride(Amaryl) 1, 2, 4 mg tab.
  新型的sulfonylurea, 低劑量每天1mg
  對心血管的影響較少

■ 作用機轉：

① • 加強胰臟 β 細胞釋放胰島素作用：

• β 細胞存在著一些sulfonylureas receptor

→本品會使鉀離子通道關閉，因而打開了細胞膜上鈣離子通道

→鈣離子自細胞外湧入細胞內，增加了細胞內鈣離子

→最終使含胰島素的顆粒被釋出 β 細胞外

② 減少血清glucagon濃度：

→因本品可抑制胰臟 α 細胞分泌glucagon

- Safety and Toxicity
  - 心血管疾病患者使用的第一代tolbutamide，有死亡報告，已少用
  - 會引起低血糖，體重增加
  - 又會引起ADH釋放導致稀釋性低血鈉症及酒後臉部潮紅

2.Meglitinides類衍生物（Insulin分泌）

- Repaglinide(prandin, Repa) 0.5, 1, 2 mg/tab.
- 作用機轉：
  - 正常人在進食後β細胞會在3~10分釋出
    胰島素的第一波峰 (1st peak)
    →接著出現第二波峰 (2nd peak)
    →直到血糖恢復正常為止
    →所以第一波峰的出現對立即性飯後血糖
    的控制相當重要
  - 但由於第二型糖尿病人其胰島素釋出的第一波峰消失
    →因而導致飯後血糖急速上升
    →導致HbAlc上升

- 本類藥物在葡萄糖協助下，能使胰島素快速釋出

  (進餐後效果才能發揮)

  →類似常人進食後釋出胰島素的第一波峰，

  →因而抑制glucagon釋放，而降低肝臟葡萄糖釋出，

  →有效控制飯後血糖上升

- 本類藥物作用較快，藥效短

  →主要經由肝臟代謝(92%)，其代謝物不具活性

  →腎功能障礙者，或接受血液透析病人可使用

- 本類藥物可在餐前15分內服用
- 本類藥物特色即：One meal one dose, No meal no dose.

■ 副作用 ：Hypoglycemia

3. D-phenylalanine derivative (Insulin分泌)

- Nateglinide (Starlix) 60.120 mg/tab.
- 作用機轉：
  - 本類藥物為刺激早期胰島素分泌 (early phase insulin secretion) 的新一類口服降血糖藥物，構造式和藥理與其他類不同
  - 能經由 β 細胞關閉ATP-sensitive K^+ channel，而產生快速且短暫性釋放insulin (比Repaglinide更快更短)
  - 引起低血糖機率極低
  - Renal function降低者，使用本品安全
- 副作用 ：Hypoglycemia

二、胰島素敏感劑 (Insulin sensitizers)

1. Biguanides
2. Thiazolidinediones (Tzds)類衍生物

- 本類藥品為Insulin sensitizers
- 會增加細胞對血糖的吸收與利用，如此便能降低胰島素阻抗性。
- 本類藥品不會促進胰島素分泌，因此不會造成Insulin血中濃度過高，所以低血糖的危險性低於sulfonylurea。

1. Biguanides

- Metformin (Glucophage) 500,1000 mg/tab.
- 作用機轉：
  - 降低血中glucose（不須經由胰臟β細胞功能）
    因減少hepatic and renal gluconeogenesis，
    所以降低endogenous glucose production
  - 本品促進葡萄糖在腸道進行厭氧性分解作用
    而增加葡萄糖之利用

  →此作用產生lactate

  →如產生過多乳酸鹽而堆積在體內

  →易造成乳酸中毒(lactic acidosis)而送命

  疲倦嗜睡、全身無力、肌肉痠痛、呼吸困難、血壓下降、
  心跳減慢甚至昏迷等

  →發生率為0.009% (每10萬人有9人發生)

- Metformin
- 作用機轉：
  - 本品能延緩腸道吸收葡萄糖
  - 本品能減少葡萄糖從肝臟釋出
  - 本品能直接刺激組織 glycolysis
    →增加 glucose 從血中移除
    →減少plasma glucagon level
  - 本品能使LDL↓, VLDL↓,HDL↑

- Metformin
- 副作用：
  - 本品有抑制食慾作用，應優先使用於肥胖之第二型糖尿病人
  - 本品副作用：初服時有腸胃道的不適，

    約有20% 病人有厭食、噁心、嘔吐、腹瀉。

    因食慾受影響而體重下降

    約3~5% 病人因持續性腹瀉，必須停用。

    會影響 B12 的吸收，而導致貧血及周邊神經症狀。

    (要定期偵測 血中B12 level)

- Metformin
- 禁忌症：
  - 有乳酸血症傾向之病人、缺氧性乳酸中毒者 (hypoxic/acidotic state) ，應為使用禁忌。
    如心 (CHF) 、肺、肝腎疾病之患者、年老及酗酒者。
  - 又對於第一型糖尿病人，因本身即有酮酸中毒之傾向，使用本品更增加酸中毒之危險，應禁用。

2.Thiazolidinediones (Tzds)類衍生物

- Pioglitazone (Actos)15, 30 mg/tab.:
  由於binding PPAR-γ及PPAR-α，而調整基因表現
  Rosiglitazone(Avandia)2,4,8 mg/tab.:
  由於結合PPAR-γ，而調整基因表現
- 綜述
  - PPAR α 調控脂肪代謝和發炎反應
  - 胰島素能抑制PPAR α 活性，但能激化PPAR γ 功能
  - PPAR β/δ 參與胚胎和骨骼發育
  - PPAR γ 主要調控細胞分化、脂肪形成、和胰島素敏感度
- 註： PPAR (peroxisome proliferator activated receptor)

2.Thiazolidinediones (Tzds)類衍生物

■ 作用機轉：

① 因促進細胞核內PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor) 的活性，

→加強胰島素的作用，

→使細胞內葡萄糖運輸蛋白 GLUT 1 及GLUT 4 增加，

→將葡萄糖帶進細胞內代謝

2.Thiazolidinediones (Tzds)類衍生物

② 本品有降低胰島素阻抗 (decrease insulin resistance) 作用：

- 因內皮細胞含有PPAR- γ，
- Tzds 透過PPAR- γ 而降低內皮素 (Endothelin) 的合成及分泌
- 內皮素會干擾胰島素的作用及升高血壓，所以 Tzds 可有效降低insulin resistance現象及降低血壓

③ Tzds 又會增加Insulin sensitivity，

→讓脂肪酸進入細胞

→因此使皮下脂肪增加及體重稍微上升

2.Thiazolidinediones (Tzds)類衍生物

- 副作用：
  - 會發生 Fluid retention、 edema、貧血、體重增加、婦人易骨折
  - 不能用於 CHF (congestive heart failure)
  - 近期的 Tzds，如Troglitazone (1997) 因嚴重的肝毒性已被禁用
  - 因此使用 Tzds 應定期檢查肝功能

三.糖苷酶抑制劑α-Glucosidase Inhibitors

- Acarbose (Precose) 25, 50, 100 mg/tab.
  Miglitol(Glyset) 25, 50, 100 mg/tab.
- 作用機轉:
  - 抑制腸內 α-Glucosidase ，有效降低飯後血糖(正餐後高血糖 postprandial hyperglycemia)
    →抑制碳水化合物在腸道前端的分解及吸收
    (降低 starch 及雙醣轉變成單糖，減少糖分吸收)
    →延遲胃的排空
    →抑制食慾
  - 又促進胰臟 β 細胞對葡萄糖的敏感性，
    →改善胰島素第一波峰的釋放
  - Acarbose亦有抑制胰臟 α-amylase

三.糖苷酶抑制劑α-Glucosidase Inhibitors

- 副作用:
  - 全身性副作用少(因不到2% 被吸收)
  - 單獨使用不會引起低血糖
  - 有hepatic enzyme上升
  - 有gastrointestinal symptoms

  ∴不宜使用於肝、腎、腸障礙

四.腸泌胰素 (Incretin) 類似物

1. Glucagon-like polypeptide-1 Analogs (GLP-1類似物)
   Exenatide (Byetta) s.c. 250 mcg/ml
2. Dipeptidenyl peptidase 4 inhibitor (DPP-4抑制劑)
   Sitagliptin (Januvia) 25, 50, 100 mg/tab.

綜述

- 在觀察口服葡萄糖比等量靜脈注射葡萄糖有較多的胰島素分泌

→提出：腸胃道的葡萄糖可以誘發正向回饋機制，使胰島素分泌

→發現腸胃分泌：

胰島素釋放激素 (insulinotropic hormone)，又稱腸泌胰素 (Incretin)，

主要包括:

(1) GIP (glucose-dependent insulinotropic hormone)，葡萄糖依賴胰島素釋放激素:可引起胰臟 β 細胞分泌胰島素

(2) GLP-1 (glucagon-like peptide-1)，昇糖素胜肽-1:可促使胰島素分泌，又會抑制胰臟 α 細胞分泌昇糖素 (降低昇糖素分泌)

- 此兩種蛋白質分泌後，很快就被 DPP-4分解 (Dipeptidyl peptidase-4)

→故此類降血糖藥物有:

(1) SGLT2i (Sodium-glucose co-transporter inhibitor)：Cana, Dapa, Empa

（2）GLP-1 Analog : Exenatide (Byetta)

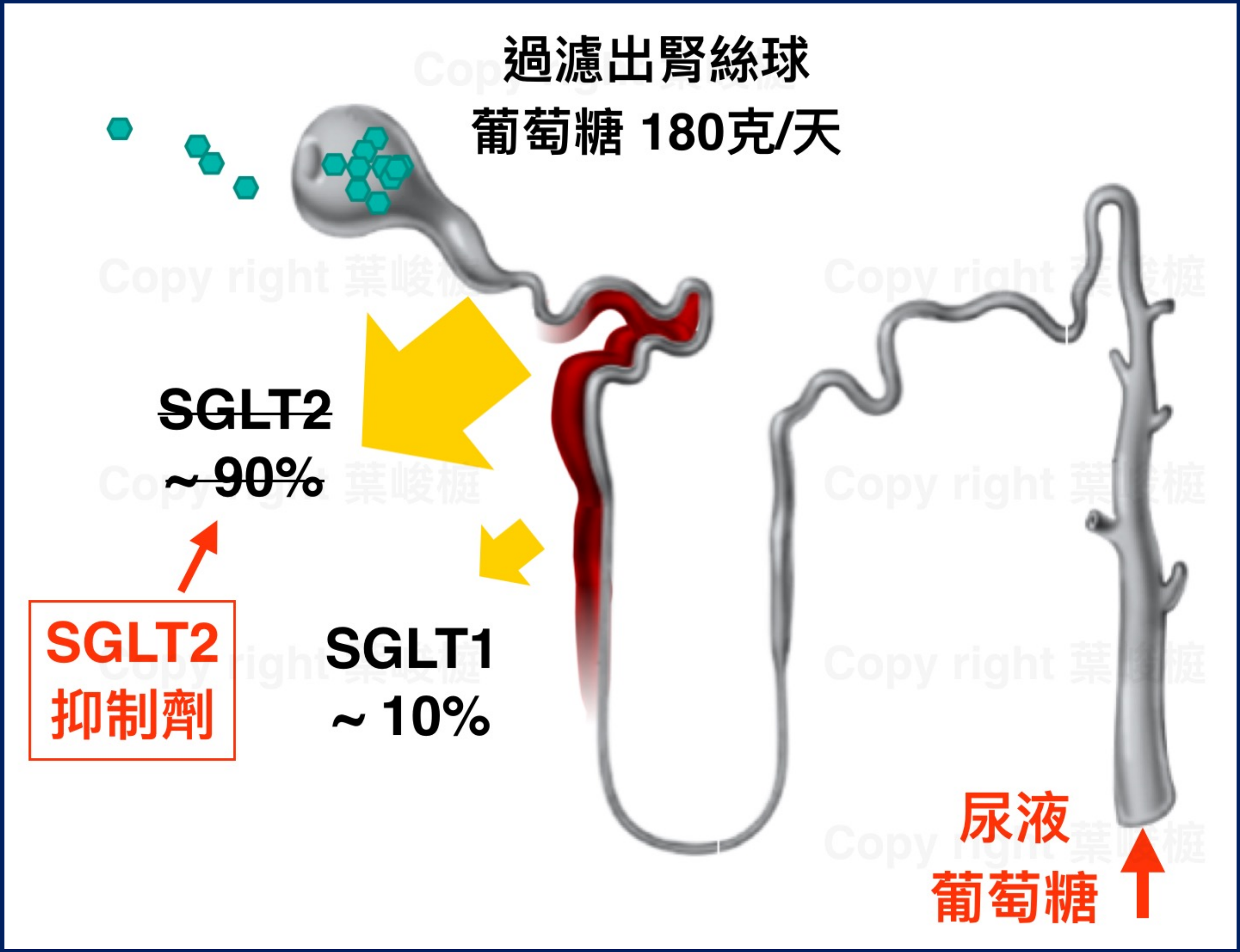
(3) DPP-4 抑制劑: Sitagliptin (Januvia)

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑

(Cana, Dapa, Empa)

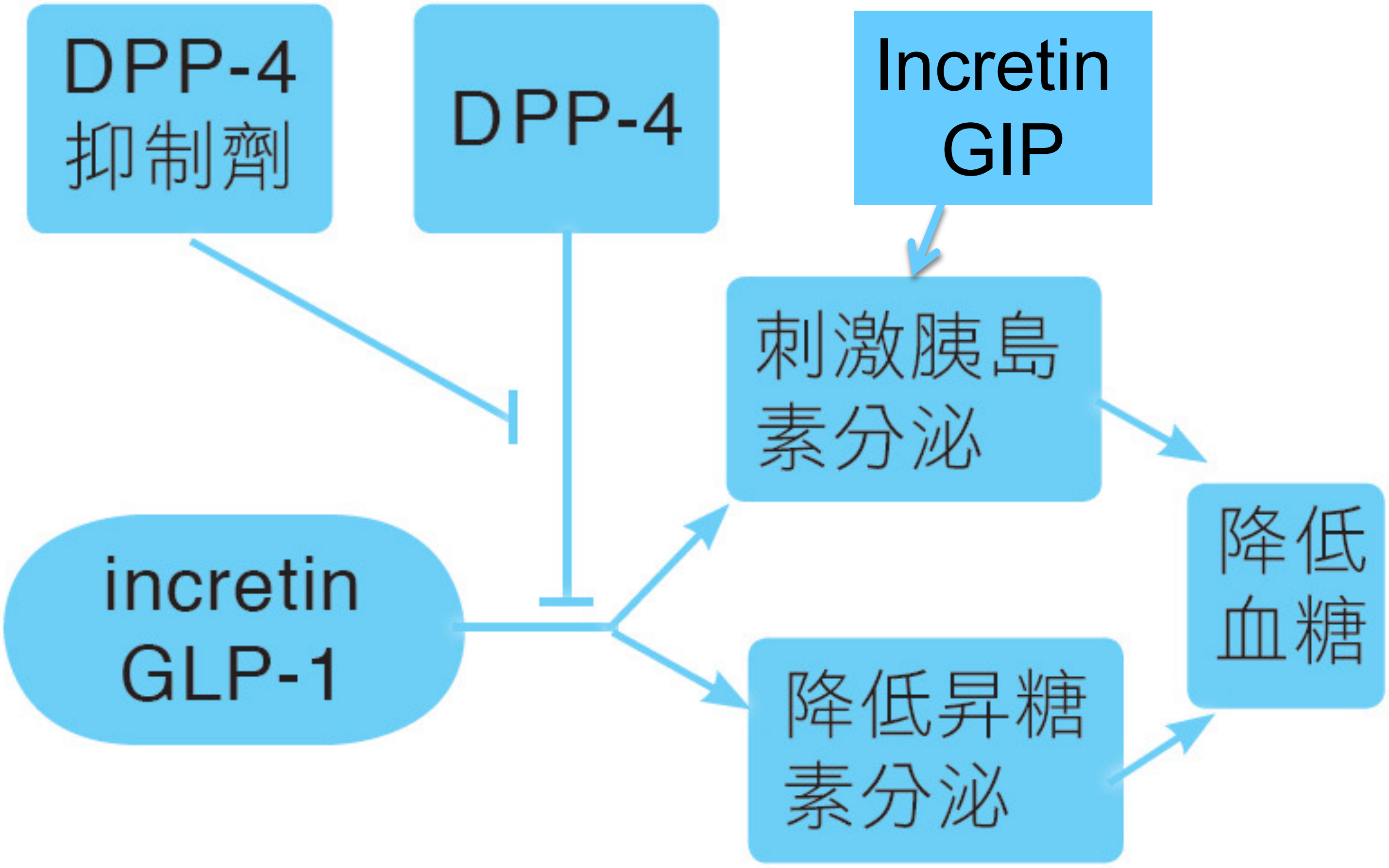
Google 葉峻榳醫師



Copy right 葉峻榳

- 高血糖致病機轉之一為腎臟對於尿糖的再吸收增加，使用這類藥物使腎臟再吸收尿糖的功能受到抑制，進一步讓糖份從尿中排出量增加。
- 為什麼正常人的尿液中沒有糖份呢？當我們的血液經過腎絲球的過濾，血糖也會同時過濾到腎小管內變成尿糖，但藉由鈉-葡萄糖共同輸送器-2 (SGLT2) 跟鈉-葡萄糖共同輸送器-1 (SGLT1)的作用， SGLT2 再吸收了90%腎小管中的尿糖，而 SGLT1 再吸收了10%腎小管中的尿糖！所以，在SGLT2跟SGLT1的作用下，一般正常人尿液是驗不到糖份的。
- 使用這樣的藥物，一天可以排出約兩罐可樂(330毫升裝)的糖分，大概是70克(50~100克，因人而異)左右！換算成熱量，每天可以從尿中排出約280大卡！

incretin及DPP-4抑制劑作用示意圖



資料來源：http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Incretins_and_DPP_4_inhibitors.svg

1. GLP-1 Analog

- Exenatide (Byetta)本品為合成parenteral 250 mcg/ml s.c.
- 因作用時間短，需要頻繁的注射，能夠一周只需注射一次的長效劑型正在研究中。

■ 作用機轉:

- 本品與 GLP-1 receptor結合
- 可降低飯後血糖，
- 增加 glucose-mediated insulin release，
- 降低 glucagon
- 延遲胃的排空
- 抑制食慾

1. GLP-1 Analog

- 臨床：
  - 對於無法使用sulfonylurea, metformin…等藥物達成良好控制血糖的Type II病人，本品可作輔助治療或併用之。
- 副作用:

  噁心、嘔吐、頭痛、厭食、mild weight loss、pancreatitis
- SGLT2與GLP1-RA (Glucagon-like peptide 1 receptor agonist)會降低CKD (chronic kidney disease)的發生及惡化
- DPP4和GLP1-RA不建議併用：

2. DPP-4 Inhibitor

Sitagliptin (Januvia) 25, 50, 100 mg/tab.

- 作用機轉:

  DPP-4抑制劑 (Block GLP-1分解)

  ∴可提高血液循環中生理活性的GIP及GLP-1

  →降低glucagon →延遲胃的排空

  →增加葡萄糖medicated胰島素分泌 →降低食慾

  (increase glucose-mediated insulin release)

  →改善血糖升高

  →可降低飯後血糖

- 副作用：鼻炎(rhinitis)、上呼吸道發炎

五.糊精(Amylin)類似物

- Pramlintide (symlin)本品為合成vial：0.6, 1 mg/ml, s.c.
  - Amylin是由胰臟β細胞隨同胰島素一起分泌的激素
- 作用機轉:結合amylin release

  →抑制glucagon release

  →減緩胃排空

  →經由中樞作用調節食慾，降低食物攝取，

  →降低飯後血糖

  - Pramlintide於飯前立即SymlinPen® 60 S.C. onset 快

    使用於Type I ，臨床使用於HbA1C不能控制在7以下者

    Type II

    不能與 Insulin混用(同一針筒)，因化學性質不同
- 副作用：低血糖、噁心、嘔吐、厭食、頭痛

臨床常用口服降血糖藥物

1. Amaryl(第3代) ：促進Insulin分泌
2. Prandin：促進Insulin分泌

   作用較快，藥效短

   One meal one dose, No meal no dose.
3. Metformin：減少葡萄糖從肝臟釋出

   易造成乳酸中毒(lactic acidosis)而送命
4. Avandia：結合PPAR-γ，而調整基因表現

   降低insulin resistance現象

   使細胞內葡萄糖運輸蛋白 GLUT 1 及GLUT 4 增加

   將葡萄糖帶進細胞內代謝

臨床常用口服降血糖藥物

5. Acarbose：α-Glucosidase Inhibitors
   抑制碳水化合物在腸道前端的分解及吸收
   (降低 starch 及雙醣轉變成單糖)
6. Januvia：DPP-4抑制劑 (Block GLP-1分解)
   提高血液循環中生理活性的GIP及GLP-1
   降低飯後血糖
7. Symlin：amylin analog，與amylin receptor結合
   降低飯後血糖，使用於Type I, II
   臨床上更使用於Type I HbA1c不能控制在7以下者，
   於飯前立即s.c.

參考文獻

1. Bertram G. Katzung. Basic and clinical pharmacology 12th.
2. 張鳳仙:口服降血糖藥物的分類及主要功能。
   臨床藥學,21(2),54-59,2005.
3. 江瑞坤,陳正男,陳欣欣:新糖尿病用藥-Incretin類似物、
   DPP-4抑制劑及其他.
   基層醫學,23(5),137-140.

降血糖臨床用藥

Combination therapy

Oral antidiabetic agents and injectable medication

- 如果長期單獨使用一種口服降血糖藥無法控制血糖，可以經由下列方式處置：
  - 口服降血糖藥服用較多的劑量
  - 加入新的口服降血糖藥或胰島素
  - 換成另一種口服降血糖藥或胰島素

降血糖併用藥物
Multiple medications

1) 第一線為最初使用biguanide (metformin)：降低肝臟葡萄糖新生gluconeogenesis，如無效時，可併用第二線用藥或併用注射insulin

2) 第二線用藥為：

- 促進insulin分泌藥物：(Glimepiride，Amaryl®)，(Repaglinide，Prandin®)，(Nateglinide，Starlix®)
- TZD (Rosiglitazone, Avandia®)：結合PPAR-γ調整基因表現，降低insulin resistance

  (Pioglitazone, Actos®) ：結合PPAR-γ和PPAR-α調整基因表現，降低insulin resistance

2) 第二線用藥為：

- Incretin-based therapy
  - Exenatide (Byetta®)：結合GLP-1 receptor，降低飯後血糖，增加glucose-mediated insulin分泌，降低glucagon，降低胃排空，降低食慾。
  - Sitagliptin (Januvia®)：DPP-4 inhibitor，block GLP-1分解，增加GLP-1在循環中濃度。

2) 第二線用藥為：

- Amylin analog (Pramlintide, Symlin®)：結合amylin receptor，藥理作用同Exenatide。本品為皮下注射劑，onset快，半衰期48分，可使用於type 1及type 2，
  副作用為噁心、嘔吐、低血糖、頭痛。
- Glucosidase inhibitor (Acarbose, Precose®)：
  - 抑制腸內α-glucosidase，而降低starch及disaccharides轉換成monosaccharides，降低飯後高血糖。

3) 第三線治療為：

- Biguanide (metformin)與併用多種口服降血糖藥或 noninsulin注射劑 Pramlintide (Symlin®)
- Metformin併用intensified insulin therapy

4) 第四線治療為：

- Intensified insulin therapy與metformin或Tzd (Avandia®)併用或單獨使用intensified insulin

- 下列組合為合併使用的口服降血糖藥製劑：
  - Actosmet®：Pioglitazone (Actos®)和Metformin
    - Pioglitazone (Tzds類)可提升體內細胞的胰島素敏感性。
    - Metformin (Biguanides類)可抑制肝臟製造過多的葡萄糖。
  - Avandamet®：Rosiglitazone (Avandia®)和Metformin
    - Rosiglitazone (Tzds類)可提升體內細胞的胰島素敏感性。
    - Metformin可抑制肝臟製造過多的葡萄糖。

- 下列組合為合併使用的口服降血糖藥製劑：
  - Meglide®：Repaglinide (Prandin®)和Metformin
    - Repaglinide (Meglitinides類)可幫助胰臟在飯後製造更多的胰島素。
    - Metformin可抑制肝臟製造過多的葡萄糖。
  - Nateglinide(Starlix®)和Metformin
    - Nateglinide (D-phenylalanine類)可幫助胰臟在飯後於短時間內更快製造更多的胰島素。
    - Metformin可抑制肝臟製造過多的葡萄糖。

- 下列組合為合併使用的口服降血糖藥製劑：
  - Glucomet®：Glibenclamide (Gliben®)和 Metformin
    - Glibenclamide (第二代sulfonylureas)可幫助胰臟製造更多的胰島素。
    - Metformin可抑制肝臟製造過多的葡萄糖。

- 下列組合為合併使用的口服降血糖藥製劑：
  - Janumet®：Sitagliptin (Januvia®)和Metformin
    - Sitagliptin(DPP-4 inhibitor)可促進胰島素之分泌，其他作用包括增加胰島素敏感性、抑制升糖素(glucagon)分泌、抑制食慾、降低胃排空速度；還可促進胰臟β細胞生長、分化與再生。
    - Metformin可抑制肝臟製造過多的葡萄糖。

- 口服降血糖藥加上Exenatide注射針劑
  - 除了metformin或sulfonylurea之外，可在早餐和晚餐之前額外注射exenatide。
  - Exenatide(Glucagon-like polypeptide-1 analog，GLP-1)非胰島素，是一種類似荷爾蒙的蛋白質。藉由以下三種方式降低血糖：
    - 降低飯後血糖。
    - 增加insulin分泌
    - 降低glucagon
    - 降低胃排空
    - 減少食慾
    - 對體重過重的第2型糖尿病患者有益。

- 下列組合為合併使用的胰島素注射劑：
  - 胰島素和Exenatide (Byetta®)

    Glucagon-like polypeptide-1 Analogs

    (GLP-1類似物) s.c. 250 mcg/ml
  - 胰島素和Pramlintide (symlin®)

    糊精(Amylin)類似物，結合amylin release

    抑制glucagon release、降低飯後血糖

    使用於Type I 及Type II ，臨床使用於

    HbA1C不能控制在7以下者。

- 若還是未達控制目標，應照會專科醫師或使用強化注射藥物治療
- 對於心腎高風險及共病者建議使用GLP1-RA
- 無心腎高風險及共病者建議使用基礎胰島素
- 當嚴重高血糖(糖化血色素大於10%時)建議使用胰島素強化治療
- 對於年長、衰弱、失能的糖尿病患者，在併用第二線抗糖尿病藥物時，除考量效果外也應同時思考副作用對於病人的影響
- 參考文獻:中華民國糖尿病學會:糖尿病臨床照護指引

第 2 型糖尿病人高血糖的處理流程圖

健康生活型態的飲食和運動

糖化血色素 < 8.5%

使用一種抗糖尿病藥

初診斷建議首選：Metformin

- 效果：佳
- 低血糖：低
- 體重：稍下降
- 副作用：腸胃道/乳酸血症

↔

合併高血糖症狀

建議先以 Insulin 治療

糖化血色素 ≥ 8.5%

使用兩種抗糖尿病藥

建議 Metformin +
以下不同機轉的抗糖尿病

↔

合併高血糖症狀

建議先以 Insulin 治療

若單一治療未達控制目標時，加上以下不同機轉的抗糖尿病藥

SU/Glinide	AGI	TZD	DPP4i	SGLT2i	GLP1-RA	Basal insulin
效果：佳	效果：中等	效果：佳	效果：中等	效果：中等	效果：佳	效果：最佳
低血糖：中	低血糖：低	低血糖：低	低血糖：低	低血糖：低	低血糖：低	低血糖：高
體重：增加	體重：稍下降	體重：增加	體重：無影響	體重：下降	體重：下降	體重：增加
副作用：低血糖	副作用：腸胃道	副作用：水腫、心衰竭、骨折	副作用：少見	副作用：泌尿道感染、脫水、骨折	副作用：腸胃道	副作用：低血糖
心血管實證：缺	心血管實證：中立	心血管實證：有	心血管實證：中立	心血管實證：有	心血管實證：部份有	心血管實證：中立

未達控制目標

再加上另一種不同機轉的抗糖尿病藥 （SU 和 Glinide 不建議合併，DPP4i 和 GLP1-RA 不建議合併）

未達控制目標

建議照會專科或強化注射型藥物治療

中華民國糖尿病學會

5

口服抗糖尿病藥的建議與考量

二肽基酶-4 抑制劑 (DPP4i)

目前於國內上市：

- Sitagliptin
- Saxagliptin
- Vildagliptin
- Linagliptin
- Alogliptin

可能的副作用：

- 鼻咽炎
- 急性胰臟炎
- 泌尿道感染

研究顯示，相對於其他的藥物治療

- 會增加**急性胰臟炎**絕對風險約 0.13%

- 不會增加**體重** ✓
- 單獨使用，不會發生**低血糖** ✓

肝腎功能不全的患者：

- 除了 **linagliptin** 外，其餘均需根據腎功能減少劑量
- 使用 **vildagliptin** 需注意肝功能的變化

心血管證據：

- 可與**雙胍類、磺醯脲類和 thiazolidinedione 合併使用**，不會增加心血管疾病的發生率 ✓
- 個別藥物對**心臟衰竭**風險的影響，如 saxagliptin，仍待後續研究釐清

口服抗糖尿病藥：臨床建議 (I)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
第 2 型糖尿病患者，若無 contraindication，建議以 metformin 作為首選藥物。	中	中等建議	無
當患者有肝、腎或心臟功能不全時，不建議使用 metformin，以減少乳酸中毒的可能性。	低	中等建議	有*
腎絲球體過濾率 (eGFR) 小於 30 ml/min/1.73m² 時，禁用 metformin；腎絲球體過濾率 (eGFR) 介於 30~45 ml/min/1.73m² 時，metformin 應減量使用。	低	中等建議	有*
80 歲以上的第 2 型糖尿病患者，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。	低	中等建議	有*
使用 thiazolidinedione，可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象，也可能會增加鬱血性心臟衰竭的風險。	高	中等建議	無

*Hung SC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 605-14.

口服抗糖尿病藥：臨床建議 (II)

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
患者肝功能不全 (血清轉胺酶 [ALT] 超過正常值上限的 2.5 倍)，或心臟衰竭的嚴重度符合紐約心臟學會 (New York Heart Association, NYHA) 功能分類第 III 級和第 IV 級時。不建議使用 thiazolidinedione。	中	強烈建議	無
鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑可減少糖尿病腎臟病惡化與因心臟衰竭住院的風險。	中	強烈建議	無
及早合併使用較低劑量的多種口服抗糖尿病藥物，比起使用高劑量的單一口服抗糖尿病藥物，更能有效控制血糖，且較不會增加藥物的副作用。	中	強烈建議	無

使用口服抗糖尿病藥物注意事項 (I)

不建議合併使用：

- 磺醯脲類與非磺醯脲類之促胰島素分泌劑

某些國家*不建議合併使用：

- 胰島素與 thiazolidinedione

*如: 加拿大

不建議使用：

- Thiazolidinedione 於嚴重心臟衰竭**和急性心臟衰竭的患者

**NYHA 功能分類第 III 級和第 IV 級

不建議使用：

- 二肽基酶-4 抑制劑和類升糖素肽-1 受體促效劑於 18 歲以下的患者和孕婦¶

¶其安全性和有效性尚未確定

使用口服抗糖尿病藥物注意事項 (II)

複方口服抗糖尿病藥物：

- 使用時需注意複方藥物間彼此的交互作用

類升糖素肽-1 受體促效劑

- **單獨使用**類升糖素肽-1 受體促效劑時，不會發生低血糖
- 合併使用類升糖素肽-1 受體促效劑和促胰島素分泌劑，則需注意發生低血糖的風險

類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA)

	Exenatide	Liraglutide
特點	• 第一個類升糖素肽-1 受體的促效劑 • 半衰期為 2.4 小時	• 半衰期為 13 小時
使用方式與建議劑量	• 以筆針，每天皮下注射 5 μg 或 10 μg 二次	• 以筆針皮下注射，由每天 0.6 mg 開始 • 再依血糖控制狀況調整至每天 1.2 mg 或 1.8 mg • 一天任何時間每日投予一次 • 建議睡前投予減低副作用
副作用	• 噁心、嘔吐、腹脹、腹瀉、頭暈和頭痛 • 可能發生急性胰臟炎	• 與 exenatide 類似，但大部份會隨著時間減緩
腎功能不全患者的使用與劑量調整	• **重度**腎功能不全 (CCr < 30 mL/min)：**不建議使用** • **晚期**腎臟疾病的病人：**不建議使用** • **中度**腎功能不全的病人 (CCr 30-50 mL/min) **謹慎使用**	• **無需調整劑量**

類升糖素肽-1 受體促效劑 (GLP1-RA)

	Exenatide 長效懸液注射劑	長效型 Dulaglutide
使用方式與建議劑量	• 須在注射前將藥粉與溶劑混合至針筒內 • 每 7 天皮下注射 2 mg 一次	• 濃度建議起始劑量為 0.75 mg，每週一次 • 劑量可增加為 1.5 mg，每週一次，以達到更佳的血糖控制 • 最大的建議劑量是 1.5 mg，每週一次
注意事項	• 17.1% 的接受治療者，注射部位會有 0.5-1 公分結節，約會維持 4-8 週	• 皮下注射後，於 24 至 72 小時達到最高血中濃度
腎功能不全患者的使用與劑量調整		• 需謹慎使用

抗糖尿病藥依據 eGFR 調整劑量之建議

藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 建議劑量調整
Biguanide	
Metformin	eGFR > 45：不需調整劑量 30-45：建議減量使用 < 30：不建議服用
Sulfonylureas	
Glipizide Glimepiride Glyburide	腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	不需調整劑量，注意心臟衰竭和骨折
α –Glucosidase inhibitors	
Acarbose Miglitol	< 25：避免服用

藥物	eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 建議劑量調整
GLP1-RAs	
Exenatide	eGFR 30-50：謹慎使用 < 30：不建議服用
Liraglutide	不需調整劑量 eGFR < 30 及腎病末期患者，臨床報告有限
Lixisenatide	60-89：不調整劑量 30-59：不調整劑量，注意副作用及腎功能 15-29：臨床報告有限 < 15：不建議服用
Albiglutide	15-60：不需調整劑量
Dulaglutide	不需調整劑量

抗糖尿病藥依據 eGFR 調整劑量之建議

藥物	eGFR	eGFR < 60 mL/min/1.73m² 建議劑量調整
DPP-4 inhibitors		
Sitagliptin	> 50	不需調整劑量
	30-50	每日 50mg
	< 30	每日 25mg
Saxagliptin	> 50	不需調整劑量
	≤ 50	每日 2.5mg
Linagliptin		不需調整劑量
Alogliptin`	> 60	不需調整劑量
	30-60	每日 12.5mg
	< 30	每日 6.25mg
Vildagliptin	≥ 50	不需調整劑量
	< 50	每日 50mg

藥物	eGFR	eGFR < 60 mL/min/1.73m² 建議劑量調整
SGLT-2 inhibitors		
Canagliflozin	≥ 60	不需調整劑量
	45-59	每日 100mg
	< 45	不建議服用
Dapagliflozin	≥ 60	不需調整劑量
	< 60	不建議服用
Empagliflozin	≥ 45	不需調整劑量
	< 45	不建議服用
Long acting insulin Short acting insulin Premixed insulin		腎功能不好時，容易有低血糖，建議謹慎使用

新糖尿病藥物研究

- 依國建署統計，我國成人糖尿病盛行率9.8% ，全台逾2百萬人罹患糖尿病，若惡化到胰島素(Insulin)分泌不足，只能終生都打Insulin ，即使定期施打，也只能延緩惡化，目前仍無可治癒糖尿病的藥物與治療方式
- 楊文欽(中央研究院)團隊發現蛋白雙硫異構酶(Pdia 4)主要表達在胰島細胞(Islet cell) ，如過度營養會增加在人與小鼠胰島細胞內的表達量

新糖尿病藥物研究

- 在疾病模式小鼠中發現，若剔除蛋白雙硫異構酶(Pdia 4)基因就可以減輕病鼠的糖尿病和胰島衰竭(Islet atrophy) ，也會降低血糖、糖化血色素(HbAlc)和活性氧化物ROS (Reactive oxygen Species) ，甚至還會增加胰島素分泌，糖尿病將有希望痊癒

- 研究顯示，Pdia 4通過調節胰島細胞中ROS產生路徑來增加ROS含量，最後造成胰島細胞衰竭和糖尿病
- 研究團隊不只找到糖尿病透過Pdia 4致病機轉，還發現透過人工合成的Pdia 4抑制劑CHTT (2-β-D-glycopyranosyloxyl-hydroxytrideca5,7,9,11-tetrayne)的先導化合物，能抑制胰島細胞衰竭和逆轉糖尿病
- 註：引用管中維編輯

Tien-Fen Kuo, Wen-Chin Yang, Pdia 4 regulates β-cell pathogenesis in diabetes molecular mechanism and targeted therapy. EMBO Molecular Mechanism 2021.